

Paris VII
Année 1972

THÈSE

NO



POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise, Janine DESNOYERS

née le 22 mars 1946 à LE MANS (72)

Présentée et soutenue publiquement le

SYNDROMES HEPATO-RENAUX CURABLES

A propos d'une observation d'hépatonéphrite
après traitement à la nitrofurantoïne

Président : Monsieur E. FOURNIER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Paris VII
Année 1972

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise, Janine DESNOYERS

née le 22 mars 1946 à LE MANS (72)

Présentée et soutenue publiquement le

SYNDROMES HEPATO-RENAUX CURABLES

A propos d'une observation d'hépatonéphrite
après traitement à la nitrofurantoïne

Président : Monsieur E. FOURNIER, Professeur



A mes Parents ,

En témoignage de ma très grande affection.

A Claude , mon fiancé.

A ma soeur.

A ma famille.

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Etienne FOURNIER.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette Thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde
gratitude.

A Monsieur le Docteur Philippe PARIENTE.

Qui nous a inspiré le sujet de cette Thèse et nous a guidée dans sa réalisation.

Durant toute une année, dans son service de médecine interne, il nous a fait bénéficier de son enthousiasme professionnel, de son enseignement et de ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre admiration.

A Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT,

En très respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur agrégé Antoine PUISSANT,
Assistant du Professeur B. DUPERRAT

En respectueux hommage.

A mes maîtres des hôpitaux :

Monsieur le Professeur M. BARIETY

Monsieur le Professeur B. DREYFUS

Monsieur le Professeur Cl. OLIVIER

Monsieur le Professeur R. MANDE

Monsieur le Professeur R. LESOBRE

Monsieur le Professeur S. de SEZE

Monsieur le Professeur J. CANIVET

Monsieur le Docteur A. RYCKEWAERT

Monsieur le Docteur Ed. ELIACHAR

Monsieur le Docteur M. BOLGERT

qui m'a décidée à choisir la spécialité de Dermatologie.

En respectueux hommage.

INTRODUCTION

Les complications secondaires à des traitements médicamenteux s'observent de façon croissante, parallèlement à la grande variété de substances chimiques utilisables en thérapeutique.

Elle relèvent de causes diverses :

- tantôt il s'agit d'une toxicité cellulaire,
- tantôt le sujet est rendu hypersensible à la drogue utilisée,
- enfin hypersensibilité et toxicité peuvent être réunies.

Elles imposent de tenir compte, avant toute prescription, de l'état morbide du patient.

La nitrofurantoïne, largement utilisée dans le traitement des infections urinaires a été responsable d'une hépato-néphrite curable.

Nous nous proposons d'étudier à propos de ce cas :

- 1°) les hépato-néphrites d'origine médicamenteuse,
- 2°) à la lumière des diverses réactions dues à la prise de nitrofurantoïne, le mécanisme mis en jeu dans l'apparition des signes cliniques chez notre malade.

CHAPITRE I

HISTORIQUE DES SYNDROMES HEPATO-RENAUX

PREMIERE ETAPE (19ème siècle). Découverte anatomique puis clinique des atteintes hépatiques et rénales associées :

- FRERICH, au 19ème siècle, a la premier, signalé les lésions rénales qui accompagnent certaines atteintes hépatiques.
- En 1882, LANCEREAUX décrit les symptômes rénaux qui peuvent s'ajouter aux signes hépatiques des "ictères graves essentiels".
- Et RICHARDIERE, en 1890, crée le mot d'hépatonéphrite.

DEUXIEME ETAPE (Début du XXème siècle). Premières découvertes étiologiques : les formes infectieuses.

1°) D'abord la spirochétose ictéro-hémorragique :

- description clinique de MATHIEU en France, WEIL en Allemagne, de l'ictère infectieux à rechute ;
- surtout découverte du spirochète responsable par INADA et IDO en 1914.

2°) Puis d'autres agents infectieux : Perfringens, pneumocoques, certaines formes prolongées de brucelloses, néo-rickettsioses.

TROISIEME ETAPE (après la première guerre mondiale).

Importance de facteurs toxiques surtout industriels. Le tétrachlorure de carbone (atteinte à la fois hépatique et rénale mais la néphrite épithéliale tubulaire prédomine ; des lésions hépatiques de cytolysé centrolobulaire restent au deuxième plan) ; le tétrachloréthane (prédominance hépatique) ; le trichloréthylène et le tétrachloréthylène pour lesquels le rôle des impuretés a été évoqué (des anuries sont possibles) les dérivés chlorés et surtout nitrés du benzène (avec atteinte hépatique prédominante) et pour le dinitrobenzène une hémolyse et une méthémoglobinémie sont souvent associées ; quant à l'ictère anurique de

l'hydrogène arsénié, il est rattaché à l'hémolyse massive.

Parmi les métaux lourds :

- Le plomb donne surtout une atteinte rénale plus fréquente encore qu'il n'est classique (G. RICHET) ; le subictère parfois constaté est d'origine hémolytique.
- Le mercure donne une atteinte purement rénale, mais les "organo-mercuriels" employés en agriculture donnent une atteinte hépato-rénale, au deuxième plan, il est vrai derrière l'encéphalopathie.

Les métalloïdes :

- Les arsénates (surtout de plomb) sont responsables d'hépatonéphrites mortelles dans l'ingestion massive, l'atteinte hépato-rénale est fréquente, mais au deuxième plan dans les intoxications chroniques à forme cutanée ou neurologique ;
- l'hydrogène arsénié ;
- le phosphore dans l'intoxication aiguë classique, tue surtout par atteinte hépatique, mais l'insuffisance rénale y est associée ;
- l'uranium peut engendrer une glomérulonéphrite subaiguë, mais l'atteinte hépatique n'a pas été signalée ;
- le chrome, le zinc, le cadmium, surtout les organophosphorés ont pu donner des signes hépato-rénaux ;
- le chlorate de soude ou de potassium utilisé comme désherbant, ou comme pâte dentifrice est responsable de méthémoglobinémie.

PLUS RECEMMENT, des hépato-néphrites induites par des médicaments ont été observées :

- . L'apiol utilisé dans un but abortif
- . Un anti-thyroïdien de synthèse ; l'aminothiazol qui n'est plus utilisé actuellement.
- . Enfin toute une liste de produits antalgiques, anti-infectieux et même un anti-coagulant.

Nous reviendrons plus en détail sur ces causes médicamenteuses.

CHAPITRE II

RAPPEL CLINIQUE

Le terme d'hépto-néphrite désigne classiquement un syndrome associant des manifestations hépatiques et rénales dépendant de l'altération simultanée de ces deux organes et déterminées par une seule cause : infectieuse ou toxique.

En réalité ce terme rassemble et, à notre avis confond à l'excès, deux syndromes ictéro-azotémiques de mécanismes très différents :

1°) D'une part, les grandes hémolyses intra-vasculaires (toxiques de type hydrogène arsénié ; infectieuses, de type septicémie à perfringens) où l'ictère est principalement d'ordre hémolytique (il s'accompagne d'une anémie aiguë avec état de choc) et où l'atteinte rénale est consécutive avant tout à l'hémoglobininurie associée à un état de choc, et d'autres facteurs sur lesquels nous reviendrons.

Certes, il existe souvent dans ces cas une atteinte anatomique hépatique mais celle-ci semble être à l'arrière plan dans la genèse de l'ictère.

2°) D'autre part, des atteintes simultanées, par le même agent pathogène, du foie et du rein (l'atteinte de ces deux organes étant d'ailleurs la plus patente au sein d'atteintes viscérales multiples possibles quoique moins frappantes). Le terme d'agent pathogène est d'ailleurs à prendre dans son sens très large incluant les réactions de type immuno-allergique.

Cliniquement, ces hépto-néphrites proprement dites, se manifestent par l'association d'un syndrome hépatique et rénal :

Le syndrome hépatique comporte avant tout un ictère d'intensité variable avec élévation tantôt de la bilirubine conjuguée seule, tantôt des deux formes de bilirubine en proportion variable. Bilirubinurie et cholalurie sont habituelles. L'ictère peut prendre une teinte orangée flamboyante. Une hépatoméga-

lie modérée est fréquente. L'atrophie hépatique serait bien entendu de pronostic très péjoratif.

La biologie hépatique peut montrer des atteintes variables selon les cas. Elle prend souvent le type cytolytique avec augmentation des transaminases et du fer sérique, baisse du cholestérol et surtout de sa fraction estérifiée, baisse des albumines sériques, perturbations globuliniques avec tests de floculation positifs - et même dans les cas graves, altération voire même effondrement des éléments du complexe prothrombique (proconvertine, pro-accélélerine).

Le syndrome rénal peut être évident, avec une oligo-anurie dans les formes graves. Plus habituellement, il se réduit à une oligurie modérée avec protéinurie souvent discrète, hématurie (même microscopique) et cylindrurie souvent continentes. L'élévation de l'azotémie est le signe le plus constant. Dans les urines, on note tantôt une baisse de la concentration uréique, tantôt une paradoxale conservation de celle-ci. Dans les formes sévères, le potassium sérique peut s'élever de façon redoutable et des troubles de l'hydratation, de la natrémie, de la chlorémie et une acidose peuvent s'y associer.

L'évolution de ces cas est variable. Les formes peu sévères évoluent dans des délais variables vers la guérison. Les formes graves peuvent réaliser des tableaux cliniques divers : un ictère grave avec un syndrome hémorragique au premier plan et une hyperazotémie, une néphrite anurique avec subictère et syndrome biologique d'hépatite.

On voit donc que de tels tableaux sont très différents des hémolyses massives qui devraient être désignées selon CACHIN (12) sous le terme d'hémolytico-hépatonéphrite ou d'hépatonéphrite hémolytique. En effet, il s'agit de formes bien particulières où la physiopathologie, mal précisée encore, fait cependant intervenir la précipitation de pigments hémoglobiques dans les tubes rénaux dans la genèse de l'anurie. Concernant la septicémie à perfringens, trois facteurs sont retrouvés :

- 1°) L'hémoglobinurie inconstamment notée (75 % des cas) et expérimentalement incapable de provoquer à elle seule une anurie.

2°) La libération de néphrotoxines qui est provoquée par la nécrose du parenchyme hépatique (responsable d'ischémie rénale avec des lésions anoxiques).

3°) Le choc par :

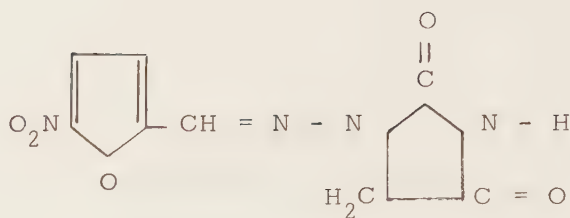
- hémorragie insuffisamment compensée
- et par coagulation intra-vasculaire diffuse.

CHAPITRE III

MEDICAMENTS RESPONSABLES

La responsabilité de médicaments dans l'apparition d'hépatonéphrites a été de plus en plus soulignée.

- Certains agissent avant tout comme poisons hémolytiques.
Lorsque l'hémolyse est intra-vasculaire l'atteinte rénale est très fréquente, elle peut être majeure ; l'atteinte hépatique proprement dite est contingente et assez accessoire, mais histologiquement réelle (cholostase intra-hépatique avec thrombi biliaires). Entrent dans ce groupe : la phénylhydrazine, un moment employée dans le traitement des polyglobulies ; la phényl-semi-carbazide ou cryogénine (antithermique, analgésique) ; la phénacétine ; certains sulfamides.
- Les plus intéressants sont les médicaments à toxicité double hépatique et rénale prédominante dont les plus classiques
sont les hépatonéphrites de l'Apiol et du Cincophène.
Mais des substances plus actuelles d'emploi en sont aussi responsables :
 - antalgiques et anti-inflammatoires :
phénylbutazone,
amidopyrine,
et même aspirine.
 - anticoagulants : phényl-indane-dione.
 - anti-infectieux :
streptomycine
et PAS,
auxquels il faut ajouter la nitrofurantoïne. Ce dernier produit, dont notre observation nous semble être un des premiers exemples, est à rapprocher des hépatonéphrites dues aux hydantoïnes puisque la nitrofurantoïne comporte un noyau hydantoïne et répond à la formule : N (nitro 5 furfurylidène 2) amino 1 hydantoïne



- anti-épileptiques : hydantoïnes pures ou associées (Trinuride par exemple) (10).

A part, on note qu'un opacifiant biliaire : le bunamiodyl a été responsable d'anuries (avec peut-être un rôle hyperuricémiant); celles-ci surviennent électivement chez des sujets qui présentent un trouble fonctionnel hépatique (ictère cholestatique, cirrhose).

CHAPITRE IV

NOTRE OBSERVATION

Monsieur LAM ... René, âgé de 76 ans, est hospitalisé le 7 septembre 1970 dans le service du Docteur PARIENTE au centre hospitalier de Gonesse pour un ictère et une hyperazotémie.

Déjà depuis trois semaines existait une anorexie, tout d'abord élective pour le pain puis globale. Progressivement, une asthénie apparaissait. Dans la semaine qui a précédé l'hospitalisation, à l'atteinte de l'état général faite : d'asthénie très importante, d'anorexie sub-totale et d'amaigrissement chiffré à 5 kg en 6 mois, se sont associés : un ictère avec prurit contemporain et quelques nausées.

L'interrogatoire apprend que ce malade a subi une trachéotomie dans l'enfance pour un croup ; de plus, il est porteur d'une bronchite chronique et il est atteint d'une insuffisance aortique ancienne. Il est soumis depuis 1957 à un traitement de : Périrate (2 comprimés par jour), Digiplex, Nati K pour l'insuffisance ventriculaire gauche consécutive. Ce traitement a été complété par la prise régulière, tous les jours, d'un comprimé d'Edécrine depuis 5 à 6 ans. Récemment, les prises d'Edécrine ont été espacées tous les 2 jours. En 1968, ce malade a eu une arthrite du genou gauche. Dans les antécédents chirurgicaux : appendicectomie en 1917, intervention en 1966 pour une cataracte de l'oeil gauche ; enfin, une adénomectomie prostatique en avril 1970 suivie d'infections urinaires récidivantes à germes gram négatif divers : Eschérichia Coli, Colibacille ; infections traitées de façon continue du mois d'avril au mois de septembre 1970 par la Furandoihe à la dose de 300 mg/j. Soit cinq mois de traitement par la nitrofurantoïne : 37 grammes en tout.

L'urée sanguine contrôlée périodiquement depuis 1954 jusqu'en juin 1970 variait entre 0,43 g/l et 0,68 g/l. Ce n'est que dans les jours précédant immédiatement l'hospitalisation que l'azotémie s'est considérablement élevée pour atteindre 1,10 g/l.

Chez ce malade, l'examen clinique à l'entrée révèle :

Un ictère très foncé, généralisé, cutanéomuqueux ; les urines sont

très foncées, elles contiennent des sels et des pigments biliaires ; pas d'albumine. La pollakiurie et la dysurie récemment constatées s'accompagnent d'une diurèse normale : 1 à 2 litres par jour. Les selles ne sont ni décolorées ni graisseuses.

Une hyperazotémie.

L'abdomen est indolore spontanément ; il existe une sensibilité à la palpation profonde para-ombilicale droite sans défense ni contracture. Le foie, au bord inférieur mousse, déborde de deux travers de doigt le rebord costal, il mesure 15 cm sur la ligne médio-claviculaire. Il n'y a pas de reflux hépato-jugulaire ; la vésicule biliaire n'est pas perçue. Il n'y a pas de splénomégalie. On retrouve deux adénopathies : une axillaire gauche et une inguinale droite.

A l'examen cardio-vasculaire, on note un choc de pointe en dôme ; on entend un bruit de galop, au foyer aortique un souffle diastolique. Un ECG montre une hypertrophie ventriculaire gauche : indice de Sokolow-Lyon = 35 ; un bloc de la branche gauche incomplet : déflexion intrinsécoïde en V6 = 0,07, des extra-systoles ventriculaires.

Sur la radiographie thoracique, il existe une très importante dilatation de la silhouette cardiaque avec voussure et allongement de l'arc inférieur gauche.

Le pouls est à 72 par minute, la tension atteint 18 pour la maxima et 10 pour la minima. Les pouls fémoraux, poplités, tibiaux postérieurs et pédieux sont normalement perçus aux deux membres inférieurs.

L'auscultation pulmonaire est normale.

Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques à tous les étages, les réflexes cutanés plantaires sont en flexion.

Il n'y a pas de syndrome méningé.

Le malade signale une cécité post-traumatique de l'oeil droit ; l'examen ophtalmologique décèle au fond d'oeil à droite une discrète lésion de chorioretinite inflammatoire ; à gauche la papille est normale.

Les examens biologiques montrent l'association d'une double atteinte hépatique et rénale.

I - L'atteinte hépatique :

- a) cytolytique : le taux des transaminases est nettement élevé, égal à 336 unités pour les SGOT ; le maximum est atteint au cours de la deuxième semaine et égal à 1 050 unités ;
- b) inflammatoire : le syndrome d'inflammation mésenchymateuse est surtout net en fin d'hospitalisation : hyper-gamma globulinémie à 20 g/l sans modification du chiffre des protides totaux : 69 g/l.
Les réactions de floculation sont perturbées surtout le test de Kunkel-phénol à 7,5 U° ;
- c) une insuffisance hépato-cellulaire : chute du taux de prothrombine à 63 %, cholestérol total maintenu à 1,85 g/l, hypo-albuminémie à 32 puis 25 g/l ;
- d) une rétention biliaire : l'hyperbilirubinémie atteignant 200 mg/l est mixte, comportant 44 mg/l de bilirubine conjuguée. Les phosphatases alcalines s'élèvent à 200 U.I. En fin d'ictère, une épreuve de traversée hépatique à la BSP a mis en évidence une rétention importante : une seule pente presque horizontale.

II - L'atteinte rénale composée de :

- une hyperazotémie à 1,30 g/l ; une concentration uréique urinaire conservée, retrouvée plusieurs fois supérieure à 11 g/l, soit une élimination comprise entre 11 et 23 grammes par 24 heures ;
- une hyperuricémie à 101 mg/l, un acide urique urinaire à 505 mg/l ; l'uricémie est revenue à la normale dès le 9.X.70.
- une augmentation de la créatinine endogène plasmatique : 15,6 mg/l ;
- une clearance à la créatinine très abaissée : 8 ml/mn puis 33 ml/mn ;
- un test à la PSP : 2 % à la 5ème minute, 29 % à la 70ème minute.
- On note l'absence d'alcalose : la réserve alcaline se maintient à 56 volumes, la kaliémie ne s'élève pas au dessus de 4,6 mEq/l, elle s'est ensuite abaissée modérément à 3,6

mEq/l. Il existe une hypochlorémie à 86 mEq/l ainsi qu'une hyponatrémie à 127 mEq/l probablement en rapport avec la prise prolongée d'Edécine.

La numération sanguine à l'entrée était normale :

4 510 000 GR/mm³
4 100 GB/mm³

Hémoglobine : 10,70 g/l ; hématocrite : 42 %, valeur globulaire : 0,72.

La formule sanguine : 64 % de polynucléaires neutrophiles
3 % d'éosinophiles
32 % de lymphocytes
1 % de myélocytes neutrophiles.

La vitesse de sédimentation globulaire peu augmentée : 18 mm à la première heure, 42 mm à la deuxième heure.

La calcémie est normale : 91 mg/l, la phosphorémie est à 41,5 mg/l. La glycémie : 0,98 g/l.

Les phosphatases acides ont été retrouvées supérieures à une unité Bodanski.

Les tests de coagulation étaient normaux : temps de saignement : 3 mn, temps de coagulation : 10 mn. La rétraction du caillot était normale.

Les examens radiologiques, tant la radiographie de l'abdomen sans préparation que la radiographie de l'hypochondre droit n'ont pas montré d'opacité se projetant dans l'aire des voies biliaires ni du pancréas.

Le transit gastro-duodénal et la duodénographie hypotonique sous viscéralgine se sont révélés normaux.

La morphologie et la physiologie rénales étaient normales à l'urographie intra-veineuse (Dr TAVERNIER), la vessie était soulevée et les uretères étaient visibles au-dessous de l'opacité vésicale.

L'évolution a été marquée par :

- une dissociation pigmento-cholalique précoce, l'absence d'urobilinurie,

Epreuve de traversée hépatique à la BSP



- une décoloration transitoire des selles,
- l'apparition de deux taches rubis pré-sternales.

Sous une corticothérapie à 30 mg/j (puis lentement dégressive) l'appétit est réapparu ; les urines se sont éclaircies, la diurèse s'est élevée à 3 litres par jour. L'asthénie a disparu. L'ictère a lentement diminué d'intensité pour disparaître complètement en 6 semaines. L'azotémie était encore à 0,84 g/l le 30 octobre, elle est redescendue à un chiffre normal de 0,39 g/l dans la 2ème semaine de novembre.

Les tests biologiques subirent une correction lente et imparfaite :

- la BSP de fin d'hospitalisation montrait :
 - . une première pente bien améliorée par rapport au premier examen, un mois plus tôt (inclinée à environ 45 %),
 - . une deuxième pente encore perturbée (environ 20 % sur l'horizontale).
- Les phosphatases sont revenues presque à la normale : 100 unités.
- Il persistait un bloc bêta-gamma à l'électrophorèse des protéides.
- Le taux de prothrombine s'est corrigé à 90 %.
- A aucun moment, il n'a été observé de protéinurie, ni d'hématurie, ni d'hypertension.

Le 4 novembre 1970 est apparue une fièvre oscillant autour de 38° C sans recrudescence de l'ictère, sans brûlures mictionnelles ni signe de phlébothrombose, mais avec une toux et une expectoration mucopurulente. Sur la radiographie pulmonaire se voyait un petit émoussement des culs de sac pleuraux sans foyer pleuro-parenchymateux de nature évolutive. Les hémocultures étaient négatives. Le débit cytologique urinaire a montré : 720 hématies par mn et 3 000 leucocytes par mn (sans protéinurie). Cette infection urinaire était due à un *Escherichia Coli* mis en évidence par l'examen cyto-bactériologique des urines. La numération sanguine : 3 860 000 GR/mm³
6 900 GB/mm³

Hémoglobine : 13,6 g/l, hématocrite : 42 %, valeur globulaire : 1,09

La formule : 50 % de polynucléaires neutrophiles

1 % d'éosinophiles

44 % de lymphocytes

5 % de monocytes.

La vitesse de sédimentation globulaire toujours augmentée : 17 mm à la première heure, 46 mm à la deuxième heure.

Il a été donné 4 comprimés de Nibiol fort par jour du 15 au 18 novembre. La chlorémie et la natrémie étaient alors revenues à la normale.

Concernant l'étiologie de cette atteinte hépato-rénale, on a éliminé une hépatite virale. En effet, la dernière transfusion remontait à 6 mois (lors de l'intervention prostatique) ; la phase pré-ictérique était muette en dehors d'une anorexie et des nausées ; les transaminases ont été très augmentées mais la recherche d'antigène Australie était négative. Surtout, l'association d'hyperazotémie à l'ictère rendait ce diagnostic peu vraisemblable.

Il n'existait aucun élément en faveur d'une leptospirose : le début fut progressif, sans fièvre ni syndrome méningé ni circonstances d'apparition particulières.

Une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse à la nitrofurantoïne a été confirmée par un test de transformation lymphoblastique revenu positif à la Furadoïne (Pr PAUPE et Dr CHARLAS).

En résumé, chez un malade ayant une azotémie à la limite de la normale, opéré de la prostate en avril 1970 et mis depuis à la nitrofurantoïne à la dose quotidienne de 300 mg pendant 5 mois survient une hépato-néphrite, avec :

1°) un ictère généralisé fongant rapidement, avec hépatomégalie modérée (sans grosse vésicule ni grosse rate) ; ictère cytolytique avec déficit fonctionnel marqué surtout par une baisse tardive de l'albuminémie et un syndrome inflammatoire ; un certain degré de rétention persistant après la disparition de l'ictère ;

2°) une atteinte rénale avec hyperazotémie, hyperuricémie, uraturie à 505 mg/l ; clearance à la créatinine endogène très abaissée, mais concentration uréique urinaire à 11,6 g/l (alors que la concentration urinaire de créatinine était proportionnellement beaucoup plus basse : 44 mg/l).

CHAPITRE V

DISCUSSION PHYSIOPATHOLOGIQUE

L'atteinte rénale au cours des hépato-néphrites toxiques consiste en une néphrite tubulo-interstitielle.

A l'examen histologique, les cellules tubulaires sont altérées et même anucléées ; leur desquamation laisse à nu la membrane basale. Plus tardivement peuvent apparaître des images de tubulorrhéxis avec rupture de la membrane basale. Le tissu interstitiel est oedématisé puis envahi par des cellules. Les glomérules sont intacts.

Les images sont diffuses et généralisées, d'égale intensité dans les différentes régions des reins. Les images tubulaires prédominent sur le segment proximal du tubule.

Les mécanismes physiopathologiques :

- 1°) Le mécanisme est parfois propre à l'étiologie toxique. Les lésions se localisent au lieu d'excrétion du produit : segment tubulaire proximal dans l'intoxication au mercure ; segment tubulaire distal dans l'intoxication au tétrachlorure de carbone.
- 2°) Ailleurs, le mécanisme est propre à l'atteinte hépatique associée :
 - a - la néphrose biliaire reconnaît implicitement la toxicité pour le rein des pigments et des sels biliaires ;
 - b - les produits de la lyse protéique cellulaire des atteintes hépatiques sévères seraient néphrotoxiques.
- 3°) Des facteurs physiopathologiques non spécifiques communs avec les insuffisances rénales aiguës d'autres étiologies :
 - a - les perturbations hydroélectrolytiques fonctionnelles : la déshydratation, l'alcalose hypokaliémique ;

- b - l'hémolyse : agissant essentiellement de façon mécanique par destruction tubulaire et oedème interstitiel ; le flux sanguin conservant des valeurs normales ;
- c - l'altération de la vascularisation rénale de type "rein de choc" (déficit tensionnel sensibilisant le rein à l'action toxique des pigments biliaires et de l'hémoglobine). Ce mécanisme est capable à lui seul d'entraîner une néphrite tubulo-interstitielle ;
- d - les modifications de la circulation rénale peuvent survenir même en dehors d'un déficit tensionnel important. Des réflexes vasomoteurs à point de départ hépatique ont été décrits. Ainsi une hausse considérable du flux sanguin avec une augmentation des résistances vasculaires intrarénales a été décrite après stimulation du plexus nerveux "péri artère hépatique". La diminution du flux rénal n'est pas toujours suffisante pour expliquer l'anurie.

Pour notre observation, l'atteinte anatomique n'a pu être étudiée : à ce sujet se pose le problème classique du facteur extra-rénal et du facteur rénal de l'hyperazotémie.

Notre observation est en effet, un exemple frappant du phénomène noté dans nombre d'hépto-néphrites (leptospirose en particulier) : l'hyperazotémie est notable (1,3 g/l) alors que la concentration uréique urinaire reste importante (11,6 g/l) - et ce, en l'absence d'oligurie marquée.

Certes, comme le faisait déjà remarquer A. LEMIERE, une atteinte rénale est toujours présente lorsqu'existe une hyperazotémie, mais celle-ci, pour un degré donné (parfois faible) d'atteinte rénale, peut être considérablement majorée par une augmentation de la formation d'urée.

Les critères de VARELA et RUBINO (1935) concernant les azotémies extra-rénales étaient présents chez Monsieur LAM... René.

- la diurèse était conservée avec une concentration notable de l'urée urinaire.
- absence d'albumine, de cylindres et d'hématies dans les urines ;
- la réserve alcaline était normale.

S'agissant du mécanisme de cette augmentation de l'urée endogène, plus personne ne croit à l'hypothèse d'une "atteinte hyperpla-

sique" du foie, source d'hyperuréogénèse hépatique.

Mais l'augmentation du catabolisme azoté peut en être responsable. Il en est ainsi dans certaines formes de néphrites scarlatineuses et surtout de leptospiroses.

Nous avons donc tenté de vérifier si l'administration de Fura-doïne augmentait le catabolisme, ou en tout cas la production globale d'urée par l'organisme.

Pour cela, nous avons dosé chez 4 malades, l'azotémie et le débit uréique urinaire des 24 heures.

1°) avant traitement,

2°) tous les jours pendant 5 jours de traitement par la nitrofurantoïne,

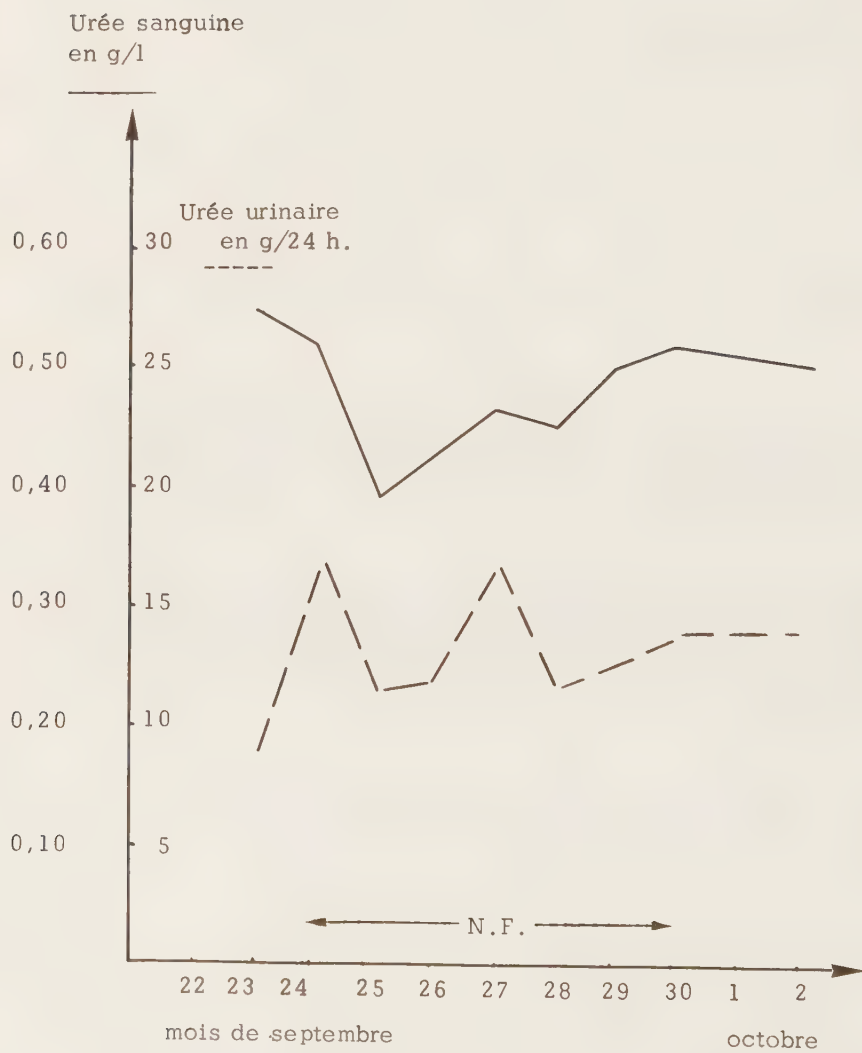
3°) les 2 jours suivant l'arrêt de ce traitement.

Les courbes résument nos constatations à cet effet.

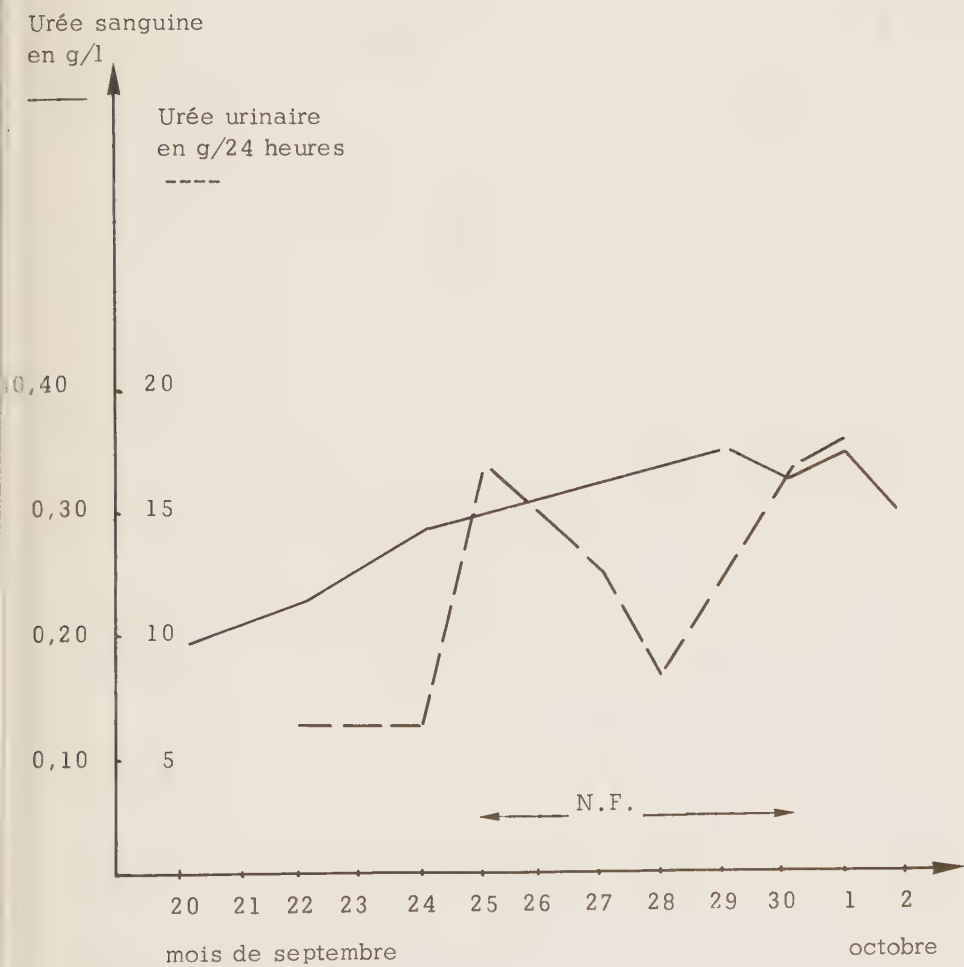
Il semble donc que la nitrofurantoïne, chez un grand nombre de sujets au moins, et en l'absence d'hypersensibilité ne provoque pas d'augmentation du catabolisme azoté qui puisse expliquer une majoration d'hyperazotémie d'origine rénale.

Il est de toute manière frappant de noter que la condition particulière de syndrome d'hépto-néphrite a volontiers pour conséquence une élévation de l'azotémie disproportionnée par rapport à la discrétion des autres signes d'atteinte rénale ; (hyperazotémie associée d'autre part à une bonne concentration uréique urinaire).

Madame J



Madame T



Monsieur V

Urée sanguine
en g/lUrée urinaire
en g/24 h

30

0,50 25

0,40 20

0,30 15

0,20 10

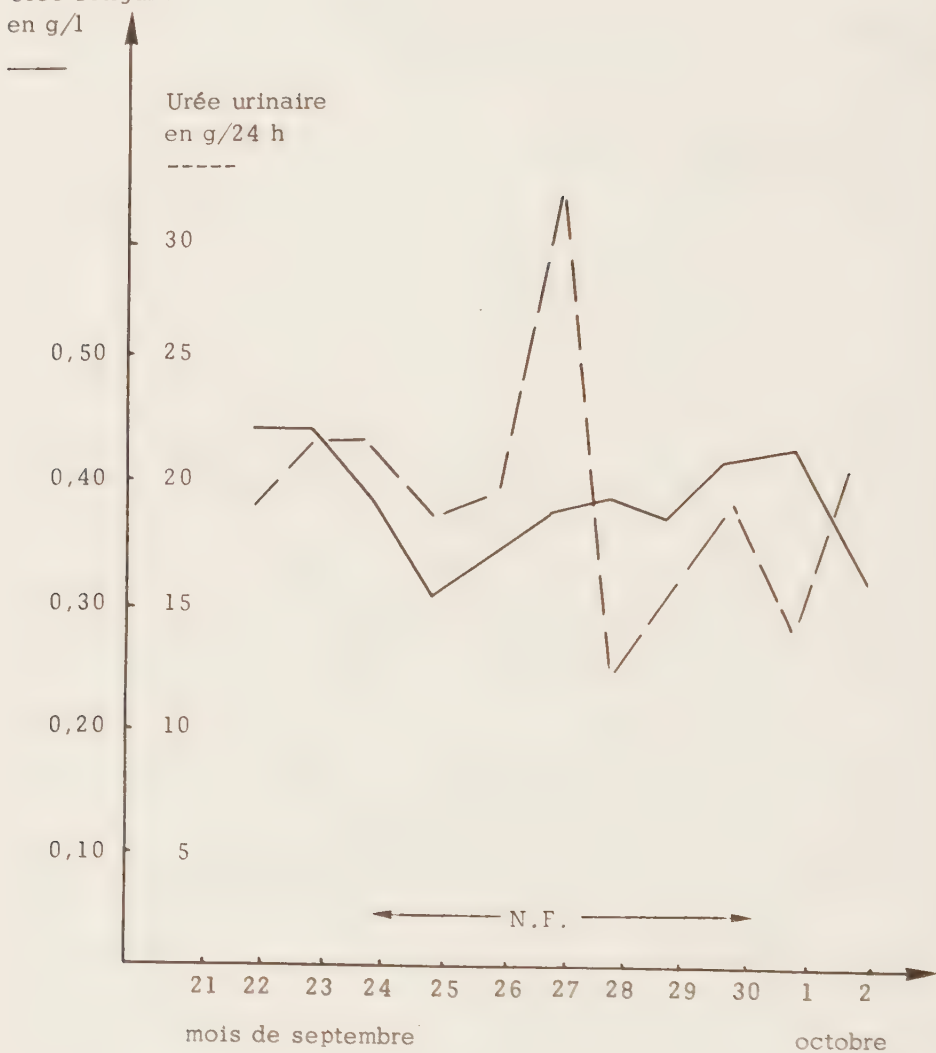
0,10 5

N.F.

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

mois de septembre

octobre 1 2



Monsieur D ...

Urée sanguine
en g/lUrée urinaire
en g/24 h

25

0,40 20

0,30 15

0,20 10

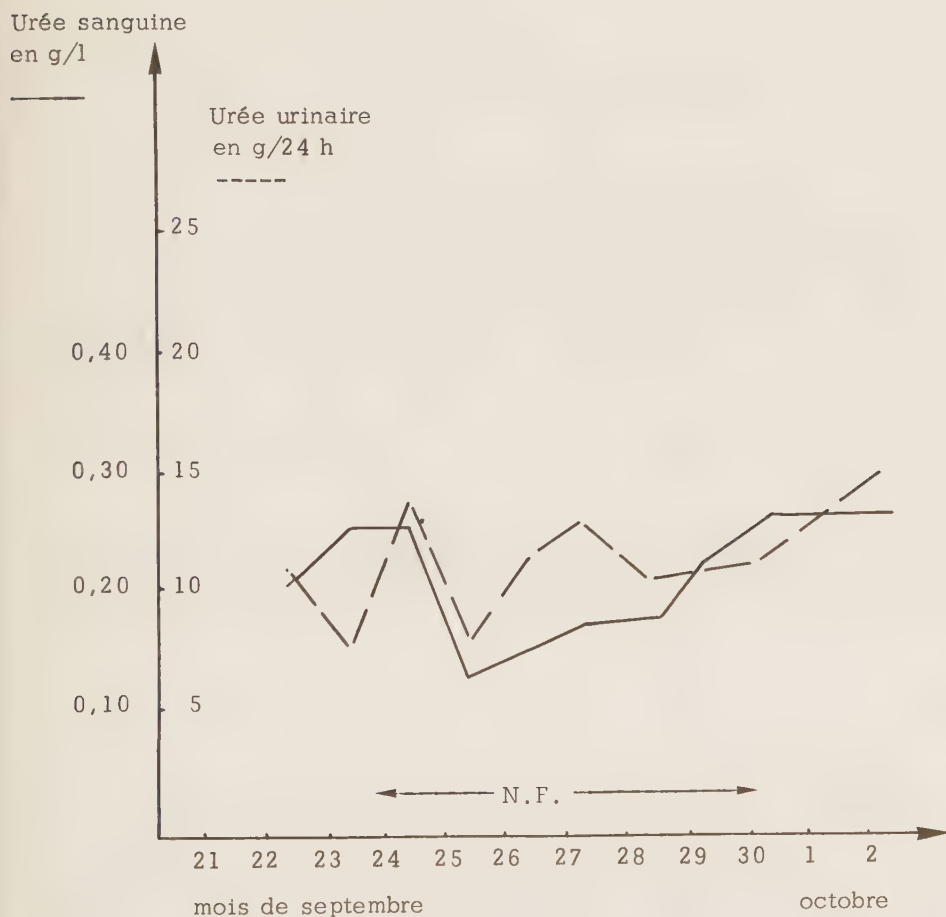
0,10 5

← N.F. →

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2

mois de septembre

octobre



Malades	Avant le traitement		Pendant le traitement		Après le traitement	
	U.S. g/l	U.U. g/24 h	U.S. g/l	U.U. g/24 h	U.S. g/l	U.U. g/24 h
Mme T ...	0,23	9,45	0,33	12,47	0,33	18,56
Mme J ...	0,50	8,61	0,46	13,70	0,50	14,16
M. D	0,25	10,24	0,20	11,49	0,27	15,60
M. V	0,33	17,90	0,38	18,33	0,38	17,9

Urée sanguine, élimination uréique urinaire avant, pendant et après la prise de Nitrofurantoïne à la dose de 300 mg/j.

CHAPITRE VI

UTILITE ET SIGNIFICATION

DU T. T. L.

DANS LES INTOLERANCES MEDICAMENTEUSES

Le test de transformation lymphoblastique mis au point en France par le Professeur B. HALPERN est valable pour déceler toutes les réactions d'hypersensibilité, qu'elles soient de type immédiat avec anticorps circulants (réagines du type I), de type retardé avec anticorps fixés sur les lymphocytes (type IV) ou qu'il s'agisse de réactions générales tardives (précipitines du type III).

1°) Principe

La réaction est induite par certains antigènes ou autres substances stimulantes. Elle consiste en la transformation d'une fraction des petits lymphocytes circulants en de larges cellules blastiques qui synthétisent de l'ADN et peuvent entrer en mitose.

2°) Matériel et méthodes

Les lymphocytes du sang circulant sont isolés et filtrés sur laine de verre. L'antigène à tester est ajouté à des dilutions variables avec systématiquement un contrôle négatif (tube sans antigène) et un contrôle positif (tube où l'on ajoute de la phytohémagglutinine, mitogène non spécifique). Au 5ème jour, on procède à l'étalement des cellules cultivées. Sous le nom de blastes, on désigne à la fois les cellules qui ressemblent à des hémocytoblastes et des cellules "dégénérées" assez grandes, aux limites imprécises et très riches en vacuoles. Des figures de mitose peuvent se voir. Le tube témoin doit contenir moins de 1 % de lymphoblastes ; en présence de phytohémagglutinine 60 à 80 % des lymphocytes sont transformés. Le résultat est positif quand le taux atteint 5 % avec l'antigène considéré.

La critique de la technique a conduit à des améliorations par :

- a) La mesure de l'incorporation de ^3H -thymidine dans l'ADN des lymphocytes en phase S, prémitotique, qui atteint un chiffre significatif dès les 3ème-4ème jours de culture.
- b) La mesure par l'uridine marquée de la synthèse d'ARN cellulaire en prélude à la transformation blastique permettant ainsi une lecture dès la 24ème ou la 36ème heure.

3°) Applications

a) à l'allergie

- microbienne :

- . Notamment à l'allergie streptococcique du RAA permettant de préciser une éventuelle atteinte valvulaire (B. HALPERN) ;
- . dans les glomérulo-néphrites prolifératives (G. LAGRUE).

- alimentaire :

- chimique : médicamenteuse essentiellement.

L'antigène à tester doit être soluble et ne doit pas être sous une forme toxique pour les cellules en culture.

- . pénicilline, ampicilline ou anti-tuberculeux (E. MENARD et A. SABBAH)
- . cyclines,
- . salicylés,
- . papavérine,
- . tromexane,
- . phényl-hydantoïne,
- . produits iodés de contraste (B. HALPERN),
- . nitrofurantoïne (TOSSI, BESANO et MALACCO au décours d'une observation de dyspnée fébrile, fugace après nitrofurantoïne ont étudié 23 sujets dont 7 avaient subi une cure de nitrofurantoïne. Ils ont pu conclure qu'il n'y a pas de transformation lymphoblastique spontanée supérieure à 2,2 %) (80).

- au cours de maladies auto-immunes humaines : sclérose en plaques, cirrhose biliaire primitive, maladie de Biermer, maladie lupique.

b) Le T.T.L. permet l'abord d'autres problèmes :

- étude des maladies s'accompagnant d'une diminution de

l'immunité cellulaire : maladie de Hodgkin, certains réticulosarcomes, alymphocytoses, sarcoïdose.

- étude d'hystocompatibilités,
- étude des processus fondamentaux de la division cellulaire.

4°) L'intérêt du T.T.L.

Sa positivité affirme l'hypersensibilité du sujet. Elle n'indique pas la gravité du tableau clinique.

Le T.T.L. est négativé par les corticoïdes.

CHAPITRE VII

TOLERANCE, INCIDENTS ET ACCIDENTS DES TRAITEMENTS PAR LA NITROFURANTOÏNE

La nitrofurantoïne est un excellent antiseptique urinaire, au spectre large, actif tant dans des infections aiguës dues aux *Escherichia Coli* que dans celles dues à *Aérobacter aérogénès* ou à des entérocoques.

Des incidents mineurs digestifs tels que nausées, vomissements et diarrhées, sont parfois constatés. D'autres bien plus rares, ont pu être notés. Il en est ainsi :

- a) de la décoloration permanente de la 1ère dentition (BALL et FERGUSON, 3) ;
- b) de l'atrophie des tubes séminaux (CARROL et BRENNAN, 13).

Des accidents : - pulmonaires,
- neurologiques,
- sanguins,
- hépatiques,
- cutanés et même cardiaques ont été rapportés.

L'observation d'une hépato-néphrite est très exceptionnelle. Le cas de Monsieur I.A.M... René est bien particulier puisque ce malade était soumis à un traitement continu et prolongé : 5 mois à 300 mg/j soit 37 grammes en tout. La durée du traitement et la dose totale du médicament sont donc assez inhabituels.

I - Un seul cas de cardiomyopathie a été rapporté jusqu'à ce jour par un auteur hongrois CSETE (17).

II - Les lésions dermatologiques sont constituées le plus souvent par :

1°) une éruption maculopapuleuse, érythémateuse, souvent prurigineuse, extensive (atteignant les membres et le tronc), et qui disparaît spontanément en quelques jours ;

2°) une éruption urticarienne précoce (81) ;

3°) un angiome neurotonique décrit par TRAFTON (81), ayant nécessité un traitement par l'ACTH ;

4°) une hyperplasie réticulaire (KORTING G., 45) ;

5°) à part, une nécrose épidermique diffuse de type LYELL, formée d'un décollement épidermique en larges lambeaux desquamatifs chez un malade hospitalisé dans le service du Pr DUPERRAT (23). Ce malade diabétique présentait, dans l'intervalle des lambeaux desquamatifs, un épiderme polychrome, recouvert de taches brunes, de plages érythémateuses parfois en cocarde et de quelques éléments purpuriques. Un test de Shelley est revenu positif au glucidoral et à la nitrofurantoïne.

III - Les pleuro-pneumopathies secondaires à la nitrofurantoïne peuvent présenter deux aspects cliniques : des accidents aigus et des accidents chroniques.

A) Les accidents aigus ont en commun, dans la majorité des cas rapportés un début brusque marqué par des frissons, de la fièvre, de la toux, une dyspnée d'effort ou orthopnée apparue plus ou moins vite après la prise du produit (de 2 heures à 9 jours après l'institution du traitement dans les 10 cas rassemblés par STRAUSS et GRIFFIN (77) en 1967. L'auscultation révèle l'existence de râles crépitants des bases traduisant un oedème pulmonaire. Les jours suivants, on peut voir survenir une éruption cutanée maculopapuleuse. Il n'est pas rare de constater une éosinophilie sanguine. Suivant l'association symptomatologique, le tableau clinique évoque le diagnostic de grippe (28), congestion ou embolie pulmonaire (41), OAP (52), infarctus du myocarde (28), défaillance cardiaque car un état de choc et des réactions pleurales peuvent être présents.

Rarement, l'hypersensibilité pulmonaire s'est traduite par une crise d'asthme (WALTON, 86, en rapporte 2 cas ; MORGAN, 52, a observé un cas de détresse respiratoire avec tachypnée complétée durant la nuit d'un sifflement expiratoire et d'une toux. Dans le cas décrit par ISRAEL et DIAMOND (41) est notée une toux sévère avec dyspnée asthmatoïde. Chez la plupart des patients qui ont présenté un sifflement expiratoire, il existait des antécédents d'asthme bien que celui-ci ait été

le plus souvent modéré.

L'atteinte pulmonaire aiguë se distingue d'un syndrome de Loeffler : le début est brutal, l'état général est souvent atteint. Il n'y a pas d'infiltrats radiologiques labiles mais des images d'oedème pulmonaire ou de pleurésie ; l'éosinophilie est inconstante, retardée et la rémission est très rapide quand on arrête le traitement. Dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent en 12 à 24 heures après l'arrêt du produit, parfois les râles ne disparaissent qu'en 4 à 5 jours. La récurrence n'est pas spontanée, mais induite par une nouvelle utilisation de la drogue. C'est ainsi que chez les patients qui ont présenté plus d'une réaction, l'intervalle entre la prise de la drogue et le début de la réaction a été de plus en plus court. Dans le cas d'ISRAEL et DIAMOND (41), les trois attaques débutèrent 2 semaines, 24 heures et 8 heures après l'ingestion de la Furadoïne.

Par ailleurs, les résultats de l'exploration fonctionnelle pulmonaire et ceux des gaz du sang prouvent qu'il n'y a pas d'obstruction bronchique ; l'ECG ne montre pas de signe de défaillance cardiaque ; les tests cutanés sont négatifs (50).

B) Plus rares sont les formes subaiguës et chroniques. Elles ne représentent que 3 à 4 % de l'ensemble des cas de la revue générale colligée par HAILEY, GLASCOCK et HEWITT (33). Elles surviennent en général chez des sujets absorbant l'antiseptique pendant de longs mois (11 mois dans la première observation d'atteinte subaiguë de SOLACCIO (74)). Parfois prise très prolongée pendant plusieurs années (3 ans dans le premier cas d'atteinte chronique décrit par DAVID (19), 6 ans dans un cas rapporté par ROSENOW (68)).

Le diagnostic porté devant un syndrome apyrétique, au début insidieux et de durée prolongée (4 semaines dans le cas de SOLACCIO) est celui de bronchopneumopathie chronique, d'emphysème, de fibrose interstitielle, voire même de syndrome d'HAMMAM RICH (rapporté par ROSENOW).

La fonction pulmonaire est altérée et il est noté un syndrome de type restrictif avec une diminution de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone. Dans les cinq cas de ROSENOW une biopsie pulmonaire a été faite ; l'aspect histologique n'avait rien de spécifique, il correspondait à une pneumonie interstitielle diffuse dite chronique avec fibrose.

Aucun des cinq cas de ROSENOW n'avait d'éosinophilie ; le taux de la lacticodéshydrogénase était élevé et a suivi l'allure évoluti-

ve de la maladie. Il confirmerait la nature allergique du phénomène selon A. HEIJER (38).

La suppression de la nitrofurantoïne n'est pas suivie d'une rétrocession symptomatologique aussi spectaculaire que dans les formes aiguës. L'action des corticoïdes peut n'être que partiellement favorable. Il a été vu, une amélioration sous corticothérapie en dépit du maintien de l'antiseptique (HARROW, 37). HOWARD, 40, a signalé un cas où, après la prise d'un seul gramme de nitrofurantoïne, sans toux ni dyspnée ni cyanose sont apparus des infiltrats pulmonaires rapidement régressifs sous prednisone mais récidivants à son arrêt 6 mois plus tard ; la corticothérapie dut être reprise.

L'atteinte pleuro-pulmonaire aiguë est une réaction immuno-allergique semi-retardée, apparentée au phénomène d'Arthus ; elle s'accompagne de fièvre, d'éosinophilie, d'éruptions cutanées. Bien que la recherche d'anticorps précipitants n'ait pas été effectuée, il semble s'agir d'une hypersensibilité du type III de la classification de GELL et COOMBS. "Les lésions seraient provoquées par l'apparition dans le torrent circulatoire de couples antigènes-anticorps ; l'anticorps circulant, du type précipitant (contenu dans les immunoglobulines Ig G), forme en se combinant avec l'antigène des complexes pouvant précipiter autour des petits vaisseaux. Ces complexes sont la source de réactions inflammatoires locales aux endroits où ils se sont formés". Une telle hypersensibilité du type III peut coexister avec les manifestations d'allergie immédiate de type I, (il y aurait des anticorps de type homocytotrope Ig E). (1-93).

IV - Les accidents hématologiques affectent les trois lignées sanguines : la lignée érythrocytaire sous forme d'anémies hémolytiques ou d'anémies mégaloblastiques ; la lignée myéloïde où l'atteinte consiste en une granulopénie ; enfin la lignée plaquettaire (thrombopénie). Une pancytopénie a pu être constatée.

- Un trouble mineur, fréquemment observé, est l'éosinophilie ; elle accompagne inconstamment les manifestations pulmonaires aiguës dues au traitement par la nitrofurantoïne. Transitoire, d'intensité variable parfois forte jusqu'à $17\,751/\text{mm}^3$ dans un cas de BRANDER et SELROOS (11), cette éosinophilie régresse rapidement après l'arrêt du produit. VAUGHAN et GOLDMAN (82) ont signalé un cas d'éosinophilie isolée, persistant après une cure de nitrofurantoïne.

- Concernant les accidents de la lignée rouge, WEST et ZIMMERMAN (89) rapportent en 1956 le premier cas d'anémie hémolytique survenant chez un homme de 28 ans, diabétique, après une absorption

de 2,4 g de nitrofurantoïne. Celle-ci avait été donnée avant même le résultat de l'examen cyto bactériologique des urines car le malade avait à la fois une forte glycosurie et une cétonurie.

L'anémie modérée à 3 millions/mm³ avec un chiffre d'hémoglobine bas à 8,8 g/100 ml s'accompagnait d'une hyperbilirubinémie (32 mg) surtout indirecte (31,5 mg) et d'une urobilinurie.

Très souvent l'anémie de type hémolytique vient révéler un déficit enzymatique de la voie des pentoses : déficit en glucose-6-Phosphate-déshydrogénase ou en G-SH peroxydase.

1°) Une déficience en glucose-6-Phosphate déshydrogénase, telle l'une des observations de KIMBRO (44) d'un patient de 42 ans de race noire, qui, traité pour une pyurie persistante par la nitrofurantoïne (400 mg/j) a présenté au 12^{ème} jour soit après une absorption de 3,6 g du produit, une anémie à 2 640 000/mm³ avec 7,9 g/100 ml d'hémoglobine, un hémato-crite très diminué (27 %), une réticulocytose à 108 000/mm³, hyperbilirubinémie (57 mg/l) surtout indirecte (54 mg/l), anisocytose et polychromatophilie. En outre, l'électrophorèse de l'hémoglobine montrait la présence d'hémoglobine A. En un mois, l'anémie s'est corrigée. Le deuxième cas de cet auteur fut soumis à trois cures successives de nitrofurantoïne ; chaque fois il était noté une baisse de l'hémato-crite, une augmentation du stercobilinogène fécal. Dans des délais variables, à l'arrêt de la drogue, l'anémie s'est corrigée. Dans les deux cas, après incubation des globules rouges avec la nitrofurantoïne, il a été observé une baisse de la concentration en glutathion-réductase.

De même SONNET et VANDEPITTE (75) ont signalé une anémie hémolytique chez un sujet de race bantoue traité par la Furadantin (1,8 g). Après la normalisation du nombre des globules rouges et arrêt de la crise réticulocytaire il a été constaté par la méthode de MOTULSKY une baisse de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase globulaire et un effondrement du glutathion réduit en présence de nitrofurazone.

2°) Une déficience érythrocytaire en glutathion-peroxydase :

STEINBERG, BRAUER et NECHELES (76) ont eu un cas d'anémie hémolytique importante à 2 millions/mm³ avec 5,6 g/100 ml d'hémoglobine, chez une femme de 36 ans

n'ayant reçu de la nitrofurantoïne que 5 jours pour une infection urinaire sévère. Chez cette patiente, l'activité de la glutathion peroxydase était abaissée à 23,8 unités/g d'hémoglobine. L'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, celle de la pyruvate kinase et celle de la glutathion réductase étaient normales. Les auteurs signalent que l'hémolyse induite par les substances oxydantes, telles que la nitrofurantoïne, résulte de l'augmentation des peroxydes normalement formés qui s'accumulent et conduit à la dénaturation oxydative de l'hémoglobine du stroma cellulaire.

L'anémie hémolytique par déficit enzymatique s'associe parfois à une macrocytose dont l'étiologie est difficile à préciser : régénération sanguine ou atteinte toxique ?

Ainsi, PRITCHARD et Coll. (63) ont décrit une anémie par hémolyse avec des macrocytes (V.G.M. : $100 \mu^3$) et hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles après un traitement de nitrofurantoïne administré durant la grossesse, chez une femme noire, porteuse d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. L'administration buccale d'acide folique fut suivie d'une réticulocytose, d'une correction de l'anémie et d'une hausse du fer sérique.

Analogue est le premier cas d'hémolyse rapporté par KIM-BRO (baisse de l'hématocrite de 41 % à 27 %, hémoglobine : 7,9 g/100 ml, 4,1 % de réticulocytes) V.G.M. : $103 \mu^3$.

La nitrofurantoïne doit donc être ajoutée à la liste déjà longue des médicaments à éviter chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique érythrocytaire.

A côté des anémies hémolytiques isolées ou associées à une macrocytose, ont été observées des anémies mégaloblastiques par déficience en acide folique.

- Cas de BASS (4) avec mégaloblastose médullaire, taux normal de la vitamine B12 dans le sang : 385 gamma pour cent, résistance aux injections de vitamine B12, guérison par l'acide folique après test au FIGLU positif.
- Cas de DE VEBER et VALENTINE (83) d'anémie mégaloblastique chez un prématuré ayant reçu 15 mg de nitrofurantoïne pendant 7 jours, et curable par l'acide folique parentéral.

Le mécanisme en est discuté : hémolyse entraînant une surconsommation d'acide folique ? ou malabsorption induite par la nitrofurantoïne qui inhiberait la conjugase ou gamma-L-glutamyl-carboxypeptidase.

- L'atteinte granulocytaire, non exceptionnelle quand elle est modérée a été forte dans le cas de S. LEVY (47) où, sur une leucopénie à $1750/\text{mm}^3$, les polynucléaires ne représentaient que 20 %, soit, en chiffre absolu : $350/\text{mm}^3$.

Le mécanisme en est, non pas une aplasie médullaire, mais un arrêt de la maturation au stade de métamyélocyte.

- L'atteinte plaquettaire a pu consister :

- . en thrombocytopénie (CHAMBERLIN, 14) ;
- . en thrombocytose à $690\,000/\text{mm}^3$ (cas de STEINBERG, 76) associé à une anémie hémolytique.

V - Les accidents neurologiques sont essentiellement constitués par des polynévrites. Toutefois un cas de confusion mentale avec désorientation temporo-spatiale, illusions, hallucinations a été rapporté par RUOTOLO (71).

Ils surviennent électivement en cas d'altérations graves des fonctions rénales, après une administration de doses élevées de nitrofurantoïne pendant des délais prolongés.

Les polynévrites apparaissent généralement après des périodes de 3, 6 ou même 7 mois, mais elles ont pu se constituer rapidement en 4 à 9 jours pour des doses infimes : 1,8 g.

L'atteinte, bilatérale et symétrique, débute par des paresthésies des extrémités à type de fourmillements, d'engourdissement, d'impression de "sable sous la peau", de démangeaisons entraînant un prurit plus ou moins intense. Une fatigue musculaire exagérée ou une maladresse dans certains mouvements est souvent retrouvée. L'apparition d'un déficit moteur distal (loge antéro-externe et parfois loge postérieure de la jambe) est tantôt précoce (dès le lendemain de la constitution des paresthésies), tantôt décalée de quelques jours. La paralysie importante prédomine aux membres inférieurs en cas d'atteinte quadriplégique. C'est une paralysie flasque, bilatérale et symétrique, avec amyotrophie, hypotonie musculaire et abolition des réflexes ostéotendineux. Il n'existe pas d'atteinte des paires crâniennes.

Les troubles sensitifs, à type d'hypo ou d'anesthésie à tous les modes, se localisent dans les zones déficitaires. La sensibilité vibratoire au diapason est diminuée.

L'électromyogramme révèle une atteinte neurogène périphérique : absence ou faiblesse des réponses à la stimulation électrique, réduction de la vitesse de conduction nerveuse (HONET, 39).

La biopsie nerveuse met en évidence une névrite parenchymateuse rappelant les lésions des polynévrites carentielles et métaboliques. Les fibres nerveuses dégèrent, la myéline se gonfle et se fragmente : il existe une réaction macrophagique sans signes inflammatoires. L'atteinte affecte le nerf périphérique et la corne antérieure de la moelle.

L'évolution est variable même avec l'arrêt du médicament. Tantôt la récupération est rapide et totale, tantôt elle n'est que partielle avec amyotrophie résiduelle. L'évolution est fonction de l'insuffisance rénale qui est responsable de la mort dans la moitié des cas.

Le mécanisme de la toxicité de la nitrofurantoïne sur la cellule nerveuse serait un trouble du métabolisme glucidique par perturbation enzymatique (blocage de la formation d'acétyl-coenzyme A à partir de l'acide pyruvique et du coenzyme A).

Les polynévrites induites par la nitrofurantoïne, de fréquence identique dans les deux sexes, atteignent le plus souvent des sujets au-delà de 50 ans, au long passé urinaire et chez lesquels la concentration sanguine en nitrofurantoïne est augmentée.

Il convient donc chez ces sujets, de s'abstenir de doses fortes et de traitements prolongés - et d'associer, sans être certain de leur efficacité, aneurine et pyridoxine.

V. - Les atteintes hépatiques et rénales qui caractérisent notre observation, vont maintenant être envisagées plus particulièrement.

CHAPITRE VIII

L'ATTEINTE HEPATIQUE ET L'ATTEINTE RENALE

I - L'atteinte hépatique due à la nitrofurantoïne est parfois modérée, ne se traduisant alors que par un test de floculation à la céphaline faiblement positif. Elle peut, dans des cas graves, soit revêtir un aspect cholestatique, soit un aspect cytolytique.

- 1°) La cholestase hépatique qui fut décrite la première fois par ERNAELSTEEN et WILLIAMS (26) survenait au décours d'un traitement composé de trois cures de nitrofurantoïne pour des cystites récidivantes. Le début aigu, quatre jours après l'arrêt de la nitrofurantoïne fut marqué par un malaise général, une élévation thermique un rash maculopapuleux avec prurit. Secondairement, les téguments devenaient ictériques, il était noté une hépatomégalie sensible. La bilirubine atteignait 61 mg/l, des phosphatases alcalines augmentées à 63 unités K.A. Les urines contenaient des sels biliaires. La BSP était en partie retenue : 8 % à la 45ème minute. Les protides totaux étaient voisins de la normale (69 g/l) mais l'électrophorèse montrait une augmentation des alpha 2 et des bêta globulines ; une légère diminution de l'albumine. Les transaminases dosées tardivement atteignaient 58 unités pour les SGOT ; 72 unités pour les SGPT.

C'est sur les données de la biopsie hépatique qui montrait de nombreux thrombi biliaires dans les canalicules biliaires dilatés, et des cellules de Kupffer chargées de bile que le diagnostic de cholestase à la nitrofurantoïne (peu différent de celle de la chlorpromazine) a été porté. L'atteinte était essentiellement centro-lobulaire avec des cellules nécrotiques en foyer et uninfiltrat cellulaire. Un contrôle biopsique, 6 mois plus tard, montrait une stase biliaire moins sévère avec une disparition des cellules nécrotiques ; tout au plus, existait une dégénérescence graisseuse bénigne avec des espaces portes à peine élargis contenant peu de lymphocytes.

JOKELA (42) rapporta un cas d'atteinte mixte cytolytique et cholestatique après une première cure de 4 grammes puis une autre de 5 grammes par la nitrofurantoïne. Si la biopsie hépatique révélait l'existence d'une stase biliaire et d'une infiltration des espaces portes par des cellules inflammatoires et de la graisse, les examens de laboratoire attestaient :

- a) d'une cholestase : bilirubine : 135 mg, phosphatases alcalines 88 unités, baisse du taux de prothrombine 36 %, un cholestérol à 232 mg, la présence de pigments biliaires dans les urines, des protides totaux bas à 60 g/l contenant 31 g d'albumine ;
- b) d'une cytolyse hépatique : SGOT : 930 unités W., SGPT : 700 unités W., une élévation du fer sérique à 190 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

A distance de l'épisode ictérique, la malade conservait un élargissement des espaces portes par des cellules inflammatoires, et une prolifération des canalicules biliaires.

L'association de l'atteinte hépatique à une éruption papuleuse et à une éosinophilie à 1 600/mm³ dans le premier cas et à 700/mm³ dans le deuxième, a pu évoquer à ces deux auteurs un mécanisme immuno-allergique.

- 2°) Une grave insuffisance cellulaire hépatique a été suspectée par MURPHY (54) devant une hémorragie massive pharyngolaryngée et un hématome du cou, car il existait une chute du taux de prothrombine à 23 %, un déficit en facteur VII de la coagulation et un fibrinogène normal. Tous signes survenant chez un sujet qui prenait 150 mg de nitrofurantoïne par jour depuis un mois pour une dysurie. Les tests de coagulation montraient : temps de saignement : 2 mn, temps de coagulation : 7 mn, fibrinogène : 420 mg/100 ml.

Au début de l'hospitalisation, la BSP était retenue : 58 % à la 45ème minute, bilirubine : 54 mg/l, phosphatases alcalines : 28,5 unités et enfin un test de floculation à la céphaline fortement positif. La P.B.F. ne fut pas pratiquée en raison du syndrome hémorragique. L'éosinophilie s'élevait à 980/mm³.

Un autre cas moins grave a été rapporté par BHAGWAT (7) SGOT à 98 unités, phosphatases alcalines : 31 unités K.A. d'origine immuno-allergique probable car l'éosinophilie s'éle-

vait à $1\,014/\text{mm}^3$ et cette atteinte s'associait à un rash maculo-
loapuleux prurigineux des membres inférieurs.

L'hépatite toxique à la nitrofurantoïne se présente donc sous
trois aspects cliniques : atteinte cholestatique, atteinte cyto-
lytique, atteinte mixte.

II - Quant à l'atteinte rénale avec hyperazotémie, elle semble ex-
ceptionnelle. La seule observation comparable à la nôtre, au moins
grossièrement, est celle de WASOWSKA (88). Elle s'en distingue ce-
pendant :

- 1°) par l'évolution mortelle ;
- 2°) par le type purement cholestatique de l'ictère ;
- 3°) par la précession de l'insuffisance rénale, qui existait déjà
quatre mois auparavant, et que l'accident médicamenteux a
brusquement aggravé (urée à $211\text{ mg \%}$, créatininémie à
 $9,5\text{ mg \%}$, acidose hyperchlorémique, anémie profonde) ;
- 4°) par les conditions de survenance : la dose totale de nitrofu-
rantoïne était ici très faible, il n'y avait pas eu de traitement
continu, mais deux cures de ce médicament à quatre mois
d'intervalle (la première cure avait été interrompue à cause
de troubles digestifs : nausées et vomissements).

Signalons enfin une observation d'hépto-néphrite après Tri-
nuride (BOST et Coll., 10), produit contenant de la phényl-hydantoïne
- ce dernier noyau entrant dans la molécule de nitrofurantoïne.

CHAPITRE IX

MECANISME DES ACCIDENTS

Les complications dues à la nitrofurantoïne, relevant d'un processus immuno-allergique pourraient être groupées selon la classification de GELL et COOMBS en :

1°) Accidents d'hypersensibilité immédiate (type I, anticorps : réagines - Ig G) :

- choc (FISK, 28),
- prurit,
- urticaire (TRAFTON, 81),
- oedème angio-neurotique (TRAFTON, 81).

2°) Accidents généraux tardifs (type III, anticorps précipitants - Ig E, anticorps homocytotrope) :

- syndrome de LYELL (DUPERRAT, 23 - OSWALD, 59),
- rashes cutanés,
- pleuro-pneumopathies (A. HEIJER, 38 - AKOUN, 1).

3°) Accidents organo-toxiques (type II, anticorps cytotoxiques probables - Ig G et Ig M) :

- agranulocytose,
- anémie,
- purpura thrombopénique,
- atteinte hépatique.

A part, les complications relevant d'un trouble enzymatique :

- anémies hémolytiques des sujets porteurs d'une tare enzymatique du globule rouge (déficit en G-6-P deshydrogénase) ;
- anémies mégaloblastiques par déficience en acide folique ;

- polynévrites de mécanisme imprécis :
 - . trouble apparenté à une carence vitaminique B 1 B 6 (DESHAYES et Coll., 21) ;
 - . polynévrite urémique (LHERMITTE, 48 - DESHAYES, 21).

Dans notre cas, il n'y a eu aucun élément permettant d'intégrer les lésions hépato-rénales dans les accidents de type I et III de la classification de GELL et COOMBS mais le test de transformation lymphoblastique était positif. Sans doute était-il le témoin d'une hypersensibilité qui s'associait d'autre part à une atteinte vraisemblablement cytotoxique du foie et des reins.

CONCLUSIONS

A propos d'une observation d'ictère avec hyperazotémie d'origine médicamenteuse (nitrofurantoïne), sont passées en revue les hépato-néphrites consécutives à des administrations de médicaments actuellement employés. L'accent est mis :

- 1°) Sur l'ambiguïté du terme "hépato-néphrite" qui concerne à la fois les hémolyses intra-vasculaires avec insuffisance rénale et les atteintes toxiques frappant simultanément les deux organes : ces dernières, à notre avis, mériteraient seules ce titre - auquel pourrait être substitué celui d'ictère non hémolytique (cytolytique ou cholestatique) avec hyperazotémie.
- 2°) Sur l'intérêt du T.T.L. tant pour l'imputation des accidents au médicament que pour l'interprétation immuno-allergique du phénomène.
- 3°) Sur le danger des administrations prolongées continues d'un médicament même réputé anodin. A ce propos, les rares incidents cardiaques, cutanés, sanguins, pulmonaires, neurologiques et hépatiques dus à ce médicament sont brièvement passés en revue.
- 4°) Sur la notion classique d'une origine mixte, à la fois extra-rénale et rénale des hyperazotémies dans ces syndromes hépato-rénaux curables. L'étude de quelques malades traités par ce médicament ne nous a toutefois pas montré l'existence d'une augmentation du catabolisme protidique.

Vu, le Président de Thèse

Professeur E. FOURNIER

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine Lariboisière St-Louis

Professeur E. FOURNIER

Vu, et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AKOUN G., DEPIERRE A. et AKOUN J.
Les pleuro-pneumopathies immuno-allergiques iatrogènes.
La Revue du Praticien, 1971, XXI, n° 23, 3516-3522.
- 2 - ALLEN R.W., HOLT A.H., BROWN M.G.
Acute pulmonary sensitivity to nitrofurantoin.
Amer. J. Roentgen., 1968, 104, n° 4, 784-786.
- 3 - BALL J.S., FERGUSON A.W.
Permanent discoloration of primary dentition by Nitro-
furantoin.
Brit. Med. J., 1962, 2, 1103.
- 4 - BASS B.H.
Megablastic anaemia due to Nitrofurantoin.
The Lancet, 1963, 1, 530-531.
- 5 - BAYER W.L., DAWSON R.B., KOTIN E.
Allergic tracheobronchitis due to Nitrofurantoin sensi-
tivity (Report of a case).
Diseases of the chest, 1965, 48, 429-430.
- 6 - BENHAMOU E., DESTAING F., FERRAUD B., GAUTHIER J.
A propos de 8 cas d'ictères apparus après traitement par
la streptomycine.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1949, 23, 885.
- 7 - BHAGWAT A.D., WARREN R.E.
Hepatic reaction to Nitrofurantoin.
The Lancet, 1969, 2, 1369.
- 8 - BLOCH-MICHEL H., GORINS A., MOREL MAROGER L., MEYERO-
VITCH A.
Insuffisance rénale aiguë réversible au cours d'un traite-
ment par la phényl-butazone.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117, 497-504.

- 9 - BORGES F.J., ASPLEEN C.H., WOOD C.
Acute renal failure after oral cholecystography.
The Lancet, 1964, 2, 335-340.
- 10 - BOST M., JAILLARD M., GILBERT T., BEAUDOING A.
A propos d'une observation clinique d'intoxication par
une médication anti-épileptique. Hépatonéphrites toxiques.
Edit. Masson, 1968, 141-147.
- 11 - BRANDER L., SELROOS O.
Pulmonary reaction to Nitrofurantoin.
Act. Med. Scand., 1969, 185, 215-220.
- 12 - CACHIN M.
Les hépatonéphrites.
Encyclopédie Médico-chirurgicale - Le foie
7016 A.10, 1065.
- 13 - CARROL G., BRENNAN R.V.
Furadantin.
J. of Urol., 1954, 71, n° 5, 650.
- 14 - CHAMBERLIN R.T.
Secondary thrombocytopenic purpura : infections mononucleosis or Nitrofurantoin toxicity.
J. Maine Med. Ass., 1963, 54, 54-56.
- 15 - CHANARIN I., DAVEY D.A.
Acute megaloblastic arrest of haemapoiesis in pregnancy.
Brit. J. Haem., 1964, 10, 314-319.
- 16 - CONTE M., MALVEZIN J., FOUET P., JACOBS C.
Anurie mortelle après cholécystographie par le bunamiodyl chez une malade atteinte d'hépatite ictérique.
Arch. Mal. App. Dig., 1965, 54, 357.
- 17 - CSETE B.
Cardiomyopathy caused by Nitrofurantoin
Orv. Het., 1969, 110, 2644-2646.
- 18 - DARCUS H.D.
Megaloblastic anaemia and Nitrofurantoin.
The Lancet, 1964, 1, 882-883.

- 19 - DAVID R.B., ANDERSEN H.A., STICKLER G.B.
Nitrofurantoin sensitivity. Report of a child with chronic inflammatory lung disease.
Amer. J. Dis. Child., 1968, 116, 418-421.
- 20 - DEROT-PICQUET R.
Les hépato-néphrites.
Thèse Paris, 1936.
- 21 - DESHAYES P., DEGREAVE J.M., HOUDENT G. et COGNY J.C.
Polynévrite à la Nitrofurantoïne. A propos d'une observation.
Le Journal des Agrégés, 1971, 4, 135-138.
- 22 - DORDAIN M.
Un cas d'intoxication bismuthique mortelle.
Cah. Coll. Méd. Hôp., 1964, 9, 591.
- 23 - DUPERRAT B., NOURY J.Y., PRINGUET R.
Nécrose épidermique diffuse et mortelle type Lyell.
Test de Shelley positif à la Furadoïne et au glucidorol.
Bull. Derm. Syph., 1967, 74, 423-424.
- 24 - EKNOYAN G., MATSON J.L.
Acute renal failure caused by aminopyrine.
J.A.M.A., 1964, 190, 934.
- 25 - ELLIS F.G.
Acute polyneuritis after Nitrofurantoin therapy.
The Lancet, 1962, 2, 1136-1138.
- 26 - ERNAELSTEEN D., WILLIAMS R.
Jaundice due to Nitrofurantoin.
Gastroentérology, 1961, 41, 590-593.
- 27 - FARRINGTON R.F., SMITH H.H., BUNN P.A., Mc DERMOT W.
Streptomycin toxicity.
J.A.M.A., 1947, 134, 679-688.
- 28 - FISK A.A.
Brief recording : anaphylactoid reaction to Nitrofurantoin.
New Engl. J. Med., 1957, 256, 1054.
- 29 - GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P., GORCEIX A., FREJAVILLE J.P.
Intoxication aiguë volontaire à la phényl-butazone.
Anurie - Guérison.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, 317-323.

- 30 - GLUECK M.A., JANOWER M.L.
Nitrofurantoin lung disease. Clues to pathogenesis.
Amer. J. Roentgen., 1969, 107, n° 4, 818-822.
- 31 - GOUST J.M., MOULIAS R. et BERTHAUX P.
Les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire :
mise en évidence in vitro chez l'homme.
La Revue du Praticien, 1971, XXI, 22, 3297-3301.
- 32 - HAEMMERLI U.R.S.P.
Drug induced intrahepatic cholestary during pregnancy.
Act. Med. Scand., 1966, 179 Supp. 444, 32-33.
- 33 - HAILEY F.J., GLASCOCK H.W. et HEWITT W.F.
Pleuropneumonic reaction to Nitrofurantoin.
New Engl. J. Med., 1969, 281, n° 2, 1087-1090.
- 34 - HALLIDAY A., JAWETZ E.
Sodium nitrofurantoin administered intraveinously.
New Engl. J. Med., 1962, 266, 427-432.
- 35 - HALPERN B.
Le test de transformation lymphoblastique.
Le Concours Médical, 1969, 91, 10, 1947-1952.
- 36 - HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., ANTOINE B.,
DUCROT H., FUNCK-BRENTANO J.L., MERY J.P., DE MONTERA H.
Néphrites aiguës toxiques - Néphrologie.
Flammarion, Paris, 1966, I, 719.
- 37 - HARROW B.R.
Pulmonary reaction to Nitrofurantoin.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 389.
- 38 - HEIJER A.
Pleuro-pulmonary allergic reaction to Nitrofurantoin.
Act. Allerg., 1970, 25, 63-69.
- 39 - HONET J.C.
Electrodiagnostic study of a patient with peripheral
neuropathy after Nitrofurantoin therapy.
Arch. Phys. Med. Rehab., 1967, 48, 209-212.
- 40 - HOWARD E.J.
Pulmonary reaction to Nitrofurantoin.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 389.

- 41 - ISRAEL H., DIAMOND P.
Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion to Nitrofurantoin sensitivity.
New Engl. J. Med., 1962, 266, 1024-1026.
- 42 - JOKELA S.
Liver disease due to Nitrofurantoin.
Gastroenterology, 1967, 53, 306-311.
- 43 - KHORSANDIAN R., BRENNER E.M., NODINE J.H.
Anaphylactic reaction caused by treatment with Nitrofurantoin.
J.A.M.A., 1963, 184, 500-502.
- 44 - KIMBRO E.F., SACHS M.V., TORBERT J.V.
Mechanism of the hemolytic anemia induced by Nitrofurantoin (Furadantin) further observations on the incidence and significance of Primaquine sensitive red cells.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1957, 101, 245-257.
- 45 - KORTING G.W., DENK R.
Retikuläre hyperplasie der haut durch ein Hydantoin derivat.
Derm. Wochensh., 1966, 152, 257-262.
- 46 - LABRAM C.
Néphropathies d'origine médicamenteuse.
Le Concours Médical, 1967, 2, 1247.
- 47 LEVY S.B., MEYERS B., MELLIN H.
Reversible granulocytopenia in a patient with polycythemia vera taking Nitrofurantoin.
J. Mount Sinai Hosp., 1969, 36, 26-29.
- 48 - LHERMITTE F., FRITEL D., CAMBIER J., MARTEAU R., GAUTIER J.C.
NOCTON F.
Les polynévrites au cours de traitement par la Nitrofurantoïne.
La Presse Médicale, 1963, 71, n° 15, 767-770.
- 49 - LOUGHRIDGE L.W.
Peripheral neuropathy due to Nitrofurantoin.
The Lancet, 1962, 2, 1133-1135.
- 50 - LUBBERS P.
Allergische reaktion gegen Furadantin.
Deutsch. Med. Wschr., 1962, 87, n° 43, 2209-2211.

- 51 - LUBBERS P.
Nitrofurantoin-Fieber.
Deutsch. Med. Wschr., 1969, 94, n° 38, 1922-1927.
- 52 - MORGAN L.K.
Nitrofurantoin hypersensitivity.
Med. J. Aust., 1970, 2, n° 3, 136-139.
- 53 - MUIR D.C.F., STANTON J.A.
Allergic pulmonary infiltration due to Nitrofurantoin.
Brit. Med. J., 1963, 1072.
- 54 - MURPHY K.J., INNIS M.D.
Hepatic disorder and severe bleeding diathesis following Nitrofurantoin ingestion.
J.A.M.A., 1968, 204, n° 5, 396-397.
- 55 - MURRAY M.J.
Pulmonary reactions to Nitrofurantoin.
dans Drug induced diseases par MEYER L.
Amst. Excerpt. Med. Found., 1968, 3, 157-160.
- 56 - MURRAY M.J., KRONENBERG R.
Pulmonary reactions simulating cardiac pulmonary edema caused by Nitrofurantoin.
New Engl. J. Med., 1965, 273, 1185-1187.
- 57 - DE NEEF J.C., KUIPERS F.C.
Acute fatty liver during pregnancy.
Nederl. Tijd. Gen., 1967, 111, 1755-1763.
- 58 - NICKLAUS T.M., SNYDER A.B.
Nitrofurantoin pulmonary reaction an unique syndrom.
Arch. Intern. Med., 1968, 121, 151-155.
- 59 - OSWALD D.F.H.
Toxische epidermale necrolyse (Lyell)
Nederl. Tijds. Gen., 1963, 107, I, 22, 999-1002.
- 60 - PEASTON M.J.T.
Nitrofurantoin and megaloblastic anaemia.
The Lancet, 1964, 1, 1161-1162.
- 61 - PINON C.
L'allergie médicamenteuse et son diagnostic par le test de transformation lymphoblastique.
Thèse Paris, 1968.

- 62 - PLAUCHU M., PIQUET-GAUTHIER G., PIANTE M. et THEVENON P.
A propos d'une nouvelle observation de polynévrite à la Nitrofurantoiné.
Lyon Méd., 1968, 42, 965-970.
- 63 - PRITCHARD J.A., SCOTT D.E., MASON R.A.
Severe anemia with hemolysis and megaloblastic erythropoiesis - a reaction to Nitrofurantoin administered during pregnancy.
J.A.M.A., 1965, 194, 457-459.
- 64 - RAZAFINDRATSITA R.
La polynévrite de la Nitrofurantoiné. A propos d'une observation personnelle et de 25 cas publiés.
Thèse Grenoble, 1967.
- 65 - RICHARDSON J.H., ALDEFER H.H.
Acute renal failure caused by phenyl butazone.
New Engl. J. Med., 1963, 268, 809.
- 66 - ROCHE L., SAURY A., EVREUX J.C.
Intoxications par l'aspirine. A propos de 2 observations.
Lyon Méd., 1965, 6, 349.
- 67 - ROELSEN E.
Polyneuritis after Nitrofurantoin (Furadantin)
A survey and report of two new cases.
Act. Med. Scand., 1964, 175, fasc. 2; 145-154.
- 68 - ROSENOW E.C., DE REMEE R.A., DINES D.E.
Chronic Nitrofurantoin pulmonary reaction.
Report of five cases.
New Engl. J. Med., 1968, 279, 1258-1262.
- 69 - RUBENSTEIN C.J.
Peripheral polyneuropathy caused by Nitrofurantoin
Amst. Excerpt. Med. Found., 1968, 161-164.
(dans Drug induced diseases par MEYLER L.).
- 70 - RUDIGER R.
Nitrofurantin-nebenwirkungen in einen nierendispensaire.
Zeitsch. Gesam. I. Med., I., 1967, 22, 461-463.
- 71 - RUOTOLO V., PETRUCI D.
La neurotossicità da nitrofurantoina : un caso di polinevrite psicosi confusionale acuta.
La Clin. Tër., 1968, 45, 75-80.

- 72 - SANEN F.J., MYERSON R.M., TEPLICK J.G.
Etiology of serious reactions to oral cholecystography.
Arch. Intern. Med., 1964, 113, 241.
- 73 - SATTER E.J.
Furadantin anaphylaxis.
J. of Urol., 1966, 96, 86-87.
- 74 - SOLACCIO P.A., RIBAUDO C.A., GRACE W.J.
Subacute pulmonary infiltration due to Nitrofurantoin.
Ann. Intern. Med., 1966, 65, 1284-1286.
- 75 - SONNET J., VANDEPITTE J., HAUMONT A.
Anémie hémolytique par la nitrofurazone révélatrice d'une
déficiency globulaire en glucose-6-phosphate deshydro-
génase.
Ann. Soc. Belg. Med. Trop., 1959, 39, 691-701.
- 76 - STEINBERG M.S., BRAUER M.J., NECHELES T.F.
Acute hemolytic anemia associated with erythrocyte
glutathione-peroxydase deficiency.
Arch. Intern. Med., 1970, 125, 302-303.
- 77 - STRAUSS W.G., GRIFFIN L.M.
Nitrofurantoin pneumonia.
J.A.M.A., 1967, 199, 2, 765-766.
- 78 - STRAUSS W., JAWETZ E.
Nitrofurantoin in patients with hepatic dysfunction.
Clin. Pharm. Ther. 1963, 4, 297-303.
- 79 - THIBAUT P.
Pleuropneumopathies secondaires à la nitrofurantoin.
La Presse Médicale, 1970, 78, n° 19, 892.
- 80 - TOSSI B., BESANO C., MALACCO E.
Sensibilità alla nitrofurantoina di linfociti umani in cultura.
Arch. Scien. Med., 1968, 125, 471-474.
- 81 - TRAFTON H.M., BEUTNER E.H., PETRONIO J.J., LIND H.E.,
BRANCO M.C.
Furadantin in urinary tract infections.
New Engl. J. Med., 1955, 252, 382-387.
- 82 - VAUGHAN J.R., GOLDMAN R.
Persistent eosinophilia after nitrofurantoin.
The Lancet, 1968, 1, 306.

- 83 - DE VEBER L.L., VALENTINE G.H.
Nitrofurantoin and megaloblastic anaemia.
The Lancet, 1964, 1, 697-698.
- 84 - VILLAROEL J.R., HERNANDEZ P.J.
Intoxicacion por nitrofurantoina (observacion de un caso con probable dano hepato celular y sintomatologia respiratoria).
Arch. Ven. Puer. Ped., 1970, 33, 1, 93-100.
- 85 - VITTOLO A.
Disfunzione epatica e composti furanici.
Rivista Pat. Clin., 1963, 18, 629-634.
- 86 - WALTON C.H.A.
Asthma associated with the use of Nitrofurantoin.
Can. Med. Ass., 1966, 94, 40-41.
- 87 - WASOWSKA T., KRUS S.
Przypadek zoltaczki pozastosowania nitrofurantoiny.
Pol. Arch. Med. Wewnet. 1967, 38, 97-101.
- 88 - WASOWSKA T., KRUS S.
Jaundice induced by Furadantin treatment - case - description.
Pol. Med. J., 1968, VII, n° 2, 322-327.
- 89 - WEST M., ZIMMERMAN H.J.
Hemolytic anemia in patient receiving Nitrofurantoin.
J.A.M.A., 1956, 162, 637-638.
- 90 - WILSON E., Mc CARTY R.
Nitrofurantoin pneumonia.
Amer. J. Roentgen., 1968, 103, 540-542.
- 91 - ZECH P.
Les insuffisances rénales aiguës médicales.
Problèmes du diagnostic étiologique.
Thèse Lyon, 1964.
- 92 - ZECH P., BOULETREAU P., TRAEGER J.
Les insuffisances rénales aiguës des hépatonéphrites toxiques. Les hépato-néphrites toxiques.
Edit. Masson, 1968, 89-103.
- 93 - Article lu : Pulmonary sensitivity to Nitrofurantoin.
Brit. Med. J., 1969, 4, 704.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	1
<u>Chapitre I</u> - Historique des syndromes hépatorénaux	3
<u>Chapitre II</u> - Rappel clinique	5
<u>Chapitre III</u> - Les médicaments responsables	9
<u>Chapitre IV</u> - Notre observation	11
<u>Chapitre V</u> - Discussion physiopathologique	19
<u>Chapitre VI</u> - Utilité et signification du T.T.L. dans les intolérances médicamenteuses	27
<u>Chapitre VII</u> - Tolérance, incidents et accidents des traitements par la Nitrofurantoïne	31
- cardiomyopathie	31
- lésions dermatologiques	31
- pleuro-pneumopathies	32
- accidents hématologiques	34
- accidents neurologiques	37
- atteintes hépatiques et rénales	38
<u>Chapitre VIII</u> - L'atteinte hépatique et l'atteinte rénale lors des traitements par la Nitrofurantoïne	39
<u>Chapitre IX</u> - Mécanisme des atteintes	43
Conclusions	45
Bibliographie.	I à IX

